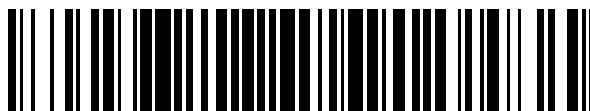


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 261**

51 Int. Cl.:  
**C07C 69/708** (2006.01)  
**C07C 69/716** (2006.01)  
**C07C 67/313** (2006.01)  
**C07C 67/32** (2006.01)  
**C07C 67/343** (2006.01)  
**C07D 451/14** (2006.01)  
**C07D 471/18** (2006.01)  
**C07D 471/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07380317 .3**  
96 Fecha de presentación: **13.11.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2060557**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.05.2009**

54 Título: **Compuestos intermedios útiles para preparar dolasetrón**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**24.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**24.10.2012**

73 Titular/es:  
**INKE, S.A. (100.0%)**  
**POL. IND. CAN PELEGRI- C. ARGENT, 1**  
**08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA, ES**

72 Inventor/es:  
**PÉREZ ANDRÉS, JUAN, ANTONIO;**  
**DALMASES BARJOAN, PERE y**  
**HUGUET CLOTET, JUAN**

74 Agente/Representante:  
**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 389 261 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

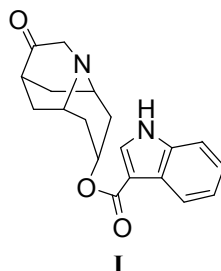
Compuestos intermedios útiles para preparar dolasetrón

**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

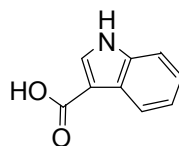
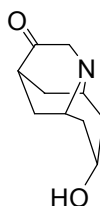
La presente invención se refiere a productos intermedios útiles en la síntesis del compuesto dolasetrón, así como a procedimientos para obtenerlos.

**ANTECEDENTES**

El dolasetrón, el nombre genérico del compuesto 10-oxo-8-aza-triciclo[5.3.1.0<sup>3,8</sup>]undec-5-il éster del ácido 1H-indol-3-carboxílico, es un compuesto farmacéuticamente activo conocido ampliamente por sus propiedades antieméticas y antináuseas. Su fórmula molecular responde a la siguiente estructura:



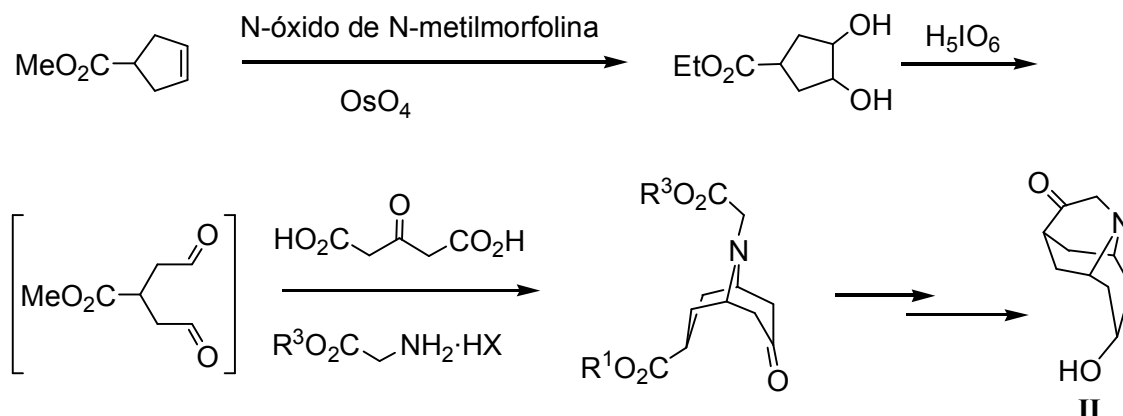
El dolasetrón se describió por primera vez en la patente EP 0266730. Dicha patente describe la preparación de dolasetrón y compuestos análogos mediante un procedimiento que incluye, como su última etapa, la esterificación de la 5-hidroxi-8-azatriciclo[5.3.1,0<sup>3,8</sup>]-undecan-10-ona (compuesto II) y el ácido indol-3-carboxílico (compuesto III):



La solicitud de patente europea EP0339669 también describe la preparación de dolasetrón usando, como última etapa, la reacción de esterificación entre el compuesto II y el anhídrido formado a partir del compuesto III y el ácido trifluoroacético.

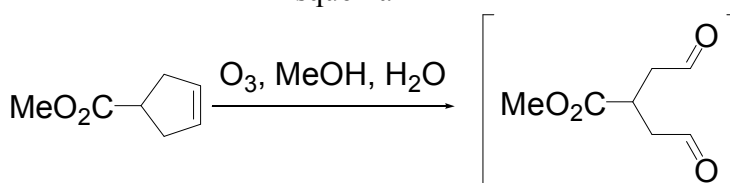
En el documento EP0266730 se describe la preparación del alcohol II (esquema 1) partiendo de un ciclopenten-1-carboxilato de alquilo, que se oxida para dar un 1,2-diol usando N-óxido de N-metilmorfolina, y OsO<sub>4</sub> como catalizador. Este diol se escinde entonces para dar el dialdehído correspondiente usando metaperyodato de sodio. Una ciclación de Robinson-Schöpf del dialdehído con un éster de glicina de alquilo inferior y ácido acetoadicarbónico da la formación de una cetona. Esta cetona se reduce para dar un alcohol usando borohidruro de sodio y el producto se hace reaccionar con dihidropirano para proteger el grupo hidroxilo. La ciclación de Dieckmann usando una base fuerte y desalcoxicarbonilación da el alcohol II deseado.

Esquema 1

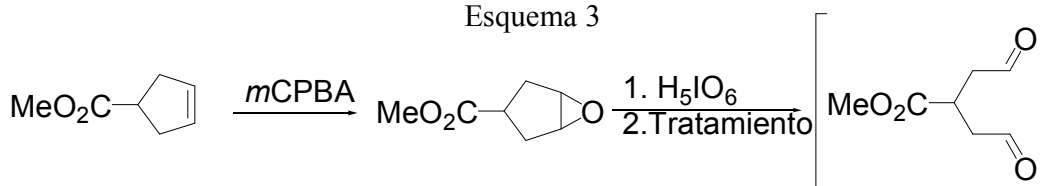


El documento EP0339669 también describe la oxidación de los ciclopenten-1-carboxilatos usando ozono (esquema 2) o ácido *m*-cloroperbenzoico (esquema 3) y ácido peryódico para obtener dialdehído correspondiente.

Esquema 2



Esquema 3

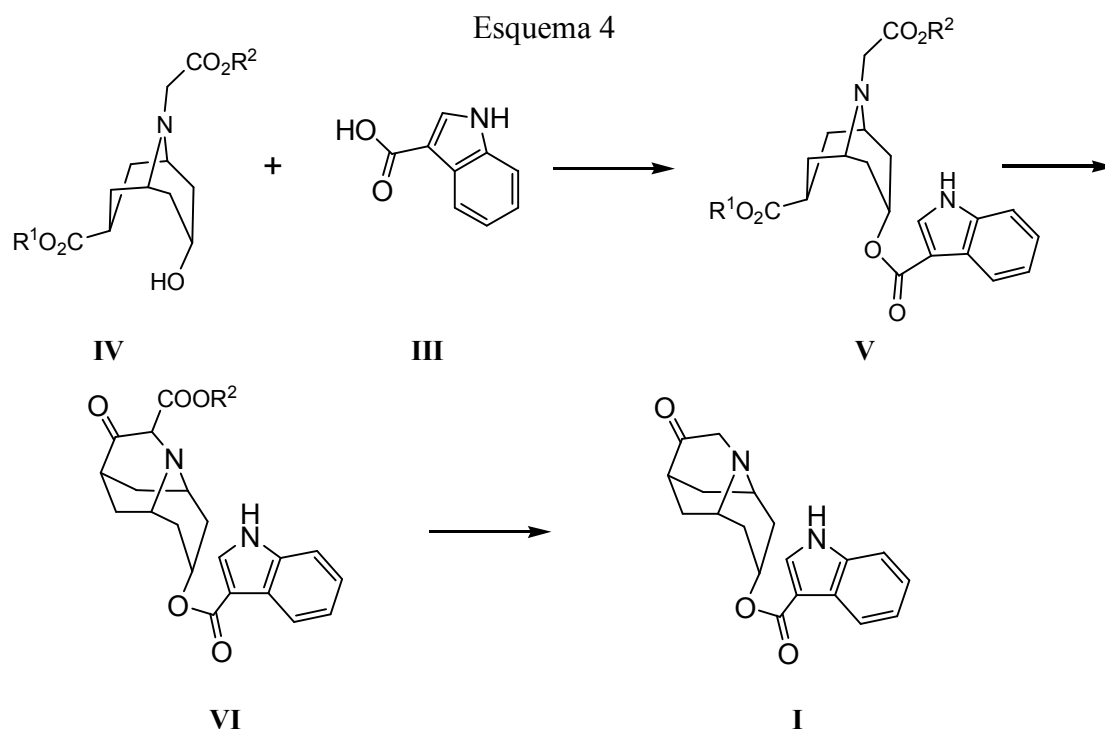


No obstante, los procedimientos descritos en dichas patentes presentan algunas desventajas dado que muestran muchas etapas sintéticas, que usan reactivos peligrosos y tóxicos, y un tratamiento complejo. Por ejemplo, la síntesis del compuesto II requiere el uso de precursores con grupos protectores, alargando por tanto la ruta sintética y suponiendo una reducción de la eficacia atómica. Además, el grupo protector seleccionado (tetrahidropiraniilo) conduce a una mezcla de diastereoisómeros en lugar de un único producto puro. Además, se ha probado que el manejo y la purificación de dicho precursor son muy complejos a escala industrial dado que dicha mezcla tiene una consistencia aceitosa.

Otro inconveniente notable es que se usa cromatografía en columna para llevar a cabo la purificación de la mezcla de diastereoisómeros, no siendo posible usar otros métodos tales como cristalización o destilación. Esta desventaja, junto con la reducción en la eficacia atómica comentada anteriormente, supone un aumento considerable de los residuos, conduciendo por tanto a problemas ambientales.

Además, la preparación del compuesto II incluye un procedimiento de extracción del producto a partir de una fase acuosa con acetato de etilo que requiere tanto numerosas etapas debido a la elevada solubilidad de dicho compuesto en agua como instalaciones específicas.

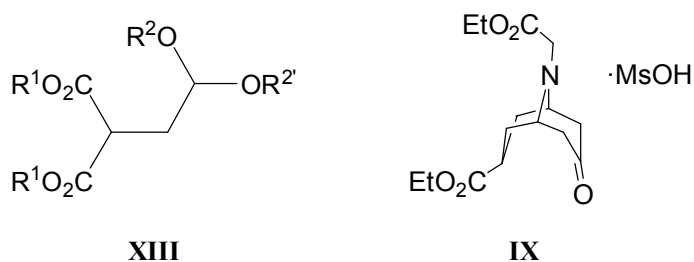
La solicitud internacional WO2007/003522 soluciona algunos de los inconvenientes mencionados anteriormente, proporcionando por tanto un procedimiento para la preparación de dolasetrón caracterizado por el hecho de que no hay necesidad de usar grupos protectores, mostrando también menos etapas. El procedimiento descrito en ese documento consiste en una reacción de esterificación de un alcohol IV con un ácido indol-3-carboxílico; una reacción de Dieckmann del producto intermedio formado mediante la reacción con una base orgánica o inorgánica fuerte; y la posterior desalcoxycarbonilación (esquema 4).



Sin embargo, existe una necesidad en la técnica de proporcionar métodos alternativos o mejorados para obtener dolasetrón mediante el desarrollo de nuevos productos intermedios que eviten, o al menos reduzcan, los problemas descritos anteriormente.

Por otro lado, existen documentos en el estado de la técnica que describen algunos de los reactivos o productos intermedios usados en la presente invención. Por ejemplo, en Herrmann, J. L. *et al.* "Ketene thioacetal monóxidos. Novel and versatile class of two-carbon Michael Receptors", *Tetrahedron Lett.* 1973, 47, 4711-4714, y en Strukov, I. T. "Thiazolidinecarboxylic acid and its derivatives. I. The compound with thiazolidine-pyrrolidine ring system", *Zhurnal Obshchei Khimii.* 1952, 22, 521-527, se describen malonatos monoalquilados tales como los usados en la presente invención, concretamente como el compuesto de fórmula XIII.

En el documento WO2006/056081 se describe el mesilato de la cetona tricíclica ( $R^1$  y  $R^3$  = etilo) del compuesto de fórmula IX de la presente invención, ésta es la única sal descrita de un compuesto de tal fórmula general.

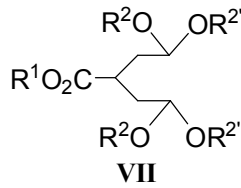


#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCÓN

Los autores de la presente invención han descubierto que el compuesto de fórmula (VII) es un producto intermedio muy adecuado en la ruta sintética del compuesto dolasetrón dado que permite preparar precursores del mismo con buenos rendimientos y menos etapas.

El uso de este compuesto VII en la síntesis de precursores del dolasetrón supera muchas de las desventajas de la técnica anterior, dado que no es necesario usar reactivos peligrosos ni tóxicos y no hay necesidad de usar instrumentación específica.

Por tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (VII):

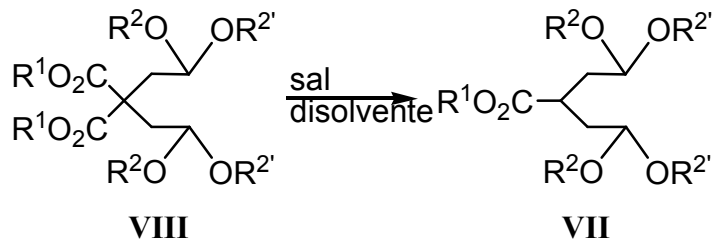


en la que

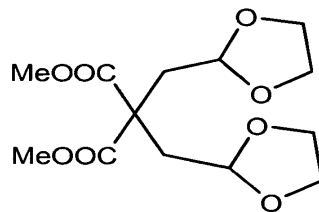
R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, y

R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son independientemente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, o ambos R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> unidos respectivamente a los átomos de oxígeno que pertenecen al mismo átomo de carbono forman un ciclo.

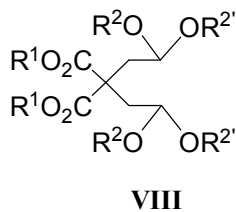
Un segundo aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (VII), que comprende la desalcoxicarbonilación de un compuesto de fórmula (VIII) en presencia de una sal y un disolvente:



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son tal como se definieron anteriormente, con la condición de que el compuesto de fórmula (VIII) no es el siguiente compuesto:

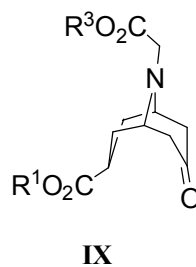


Otro aspecto se refiere a un compuesto de fórmula (VIII):



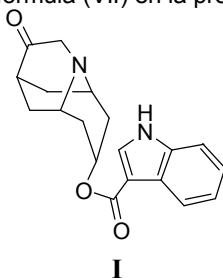
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son tal como se definieron anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (VII) en la preparación de un compuesto de fórmula (IX):



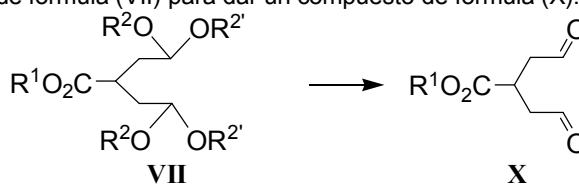
en la que R<sup>1</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y R<sup>3</sup> es metilo o etilo.

También se refiere al uso de un compuesto de fórmula (VII) en la preparación de dolasetrón (I):



Otro aspecto de la invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IX) o una sal del mismo que comprende:

- i. hidrolizar el compuesto de fórmula (VII) para dar un compuesto de fórmula (X):

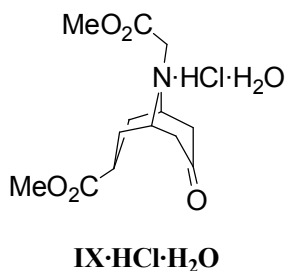


- ii. convertir el compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (IX); y opcionalmente,  
 iii. convertir el compuesto de fórmula (IX) en una sal del mismo;  
 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son tal como se definieron anteriormente.

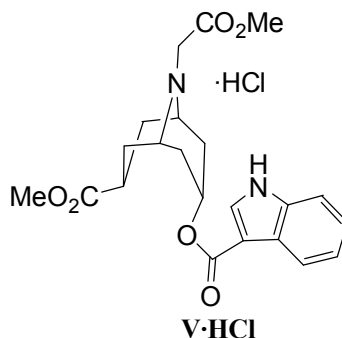
El experto en la técnica es consciente de que un compuesto de fórmula (X) en un medio acuoso puede estar en forma hidratada formando sustancias relacionadas que también son el objeto de la presente invención.

En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar dolasetrón (I) que comprende el procedimiento recién definido anteriormente y, posteriormente, la conversión del compuesto de fórmula (IX) en dolasetrón (I).

La forma I polimórfica del monohidrato de la sal de clorhidrato del compuesto (IX·HCl·H<sub>2</sub>O) caracterizada por el DRXP mostrado en la figura 1 y los siguientes picos de DRXP (2θ): 8,5, 10,3, 11,3, 14,5, 15,1, 16,8, 19,4, 20,7, 21,0, 21,4, 21,7, 22,4, 23,8, 24,5, 25,3, 25,7, 26,0, 26,2, 26,4, 28,3, 29,5, 30,1, 30,5, 32,0, 32,5, 36,5, 37,0.



La sal de clorhidrato del compuesto de fórmula (V) es:



La forma I polimórfica de la sal de clorhidrato del compuesto de fórmula (V·HCl) está caracterizada por el DRXP mostrado en la figura 3 y los siguientes picos de DRXP (2θ): 8,1, 9,2, 12,4, 13,1, 14,5, 14,7, 15,7, 16,2, 16,5, 16,8, 17,4, 18,5, 18,7, 19,0, 19,5, 20,6, 21,0, 21,9, 22,7, 23,0, 23,3, 23,5, 23,9, 25,2.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

**Figura 1:** DRXP de la forma I polimórfica del clorhidrato del éster metílico del ácido 9-metoxicarbonilmetil-7-oxo-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico monohidratado (IX·HCl·H<sub>2</sub>O).

**Figura 2:** IR de la forma I polimórfica del clorhidrato del éster metílico del ácido 9-metoxicarbonilmetil-7-oxo-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico monohidratado (IX·HCl·H<sub>2</sub>O).

**Figura 3:** DRXP de la forma I polimórfica del clorhidrato del éster metílico del ácido 7-(1H-indol-3-carboniloxi)-9-metoxicarbonilmetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (V·HCl).

**Figura 4:** IR de la forma I polimórfica del clorhidrato del éster metílico del ácido 7-(1H-indol-3-carboniloxi)-9-metoxicarbonilmetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (V·HCl).

**Figura 5:** DRXP de la forma I polimórfica de la base (I) de dolasetrón.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el significado detallado a continuación:

El término “dolasetrón” en la presente solicitud se refiere a la forma base. Aunque los expertos en la técnica saben que cuando la base está disponible, puede convertirse en una sal de adición de ácido de la misma mediante métodos conocidos.

El término “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado” se refiere a un radical de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a seis átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo y hexilo.

Por el término “alquilo sustituido o no sustituido” se entiende un radical de hidrocarburo lineal que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como un arilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquilio, etc.

El término “arilo sustituido o no sustituido” se refiere a un radical de hidrocarburo aromático que contiene desde 1 hasta 3 anillos separados o condensados y desde 6 hasta aproximadamente 18 átomos de carbono de anillo, tal como radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halógeno, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxycarbonilo, etc.

Por el término “hidrocarburo fluorado” se entiende un radical hidrocarbonado lineal que está sustituido con uno o más átomos de flúor. Ejemplos de hidrocarburos fluorados son trifluorometilo, trifluoroetilo, etc.

El término “disolvente aprótico polar” se refiere a un disolvente polar que no puede intercambiar protones con los reactivos y que no tiene protones polarizables. Ejemplos de disolventes apróticos polares son dimetilformamida, N-metilpirrolidona y dimetilacetamida. Preferiblemente, el disolvente aprótico polar es dimetilformamida.

El término “reacción por etapas” significa que tienen lugar dos o más reacciones aislando los compuestos intermedios.

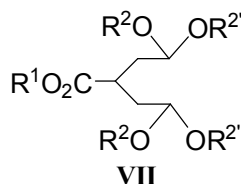
El término “reacción en un solo recipiente” significa que tienen lugar dos o más reacciones sin aislar compuestos intermedios, en las que todos los reactivos se añaden al comienzo de la primera reacción o secuencialmente durante el transcurso de la reacción.

El término “grupo saliente” se refiere a un grupo que puede reemplazarse fácilmente por otro grupo. En J. March Advanced Organic Chemistry, 4<sup>a</sup> edición, 1992, se enumeran algunos grupos salientes típicos. En el contexto de la presente invención, los grupos salientes se seleccionan preferiblemente de halógenos y alcoholes activados, tales como grupos sulfoniloxilo. Los halógenos incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. El grupo sulfoniloxilo está representado por -OSO<sub>2</sub>R, en el que R es un alquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un hidrocarburo fluorado o un halógeno. Preferiblemente, R es metilo, *p*-toluilo, trifluorometilo o flúor.

La reacción de desalcoxycarbonilación de Krapcho de la presente invención se define tal como se describe en la decimotercera edición del Merck Index, Organic Name Reaction section, página ONR-60, reacción 225. Es la reacción de un diéster de malonato que reacciona con una sal en un disolvente aprótico polar para dar un éster.

La reacción de condensación de Robinson-Schöpf de la presente invención se define tal como se describe en la decimotercera edición del Merck Index, Organic Name Reactions section, página ONR-90, reacción 343. Es una reacción para preparar tropinonas a partir de un dialdehído, metilamina y ácido acetoadicarboxílico.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (VII):



en la que

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, y

R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son independientemente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, o tanto R<sup>2</sup> como R<sup>2'</sup> unidos respectivamente a los átomos de oxígeno que pertenecen al mismo átomo de carbono forman un ciclo.

En una realización particular, los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son independientemente metilo o etilo. En una realización preferida, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son metilo. Incluso en otra realización preferida, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son etilo.

El uso de diferentes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> da como resultado el mismo compuesto final, pero los productos intermedios son menos puros debido a transesterificaciones. Estos compuestos transesterificados dan también el mismo producto final.

En otra realización particular, tanto R<sup>2</sup> como R<sup>2'</sup>, unidos respectivamente a los átomos de oxígeno que pertenecen al mismo átomo de carbono, forman un ciclo.

El procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (VII) comprende la desalcoxicarbonilación de un compuesto de fórmula (VIII). Dicho procedimiento se lleva a cabo en presencia de una sal y un disolvente.

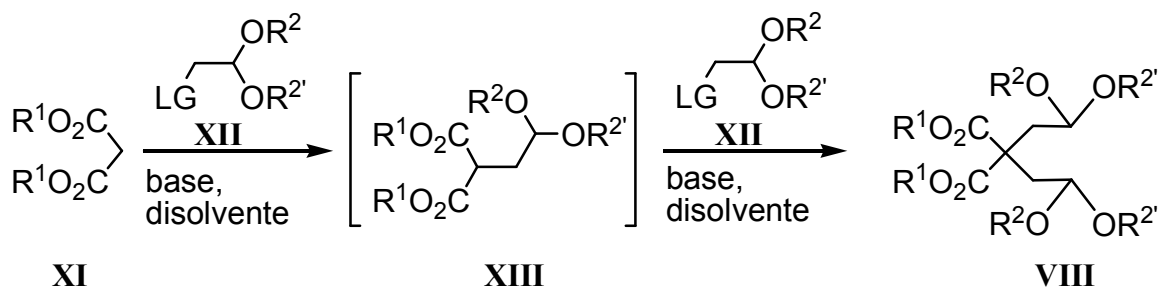
En una realización particular, la sal usada en el proceso de desalcoxicarbonilación es un haluro de un metal alcalino, seleccionado preferiblemente de LiCl, NaCl, LiBr, NaBr, KBr y NaI, más preferiblemente NaBr.

En otra realización particular, el disolvente es un disolvente aprótico polar, seleccionado preferiblemente de dimetilformamida, N-metilpirrolidona y dimetilacetamida, más preferiblemente dimetilformamida.

La reacción de desalcoxicarbonilación también puede tener lugar en presencia de agua, siendo posible añadir hasta 2 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VIII). Sin embargo, se prefiere llevar a cabo dicha reacción en ausencia de agua.

En otra realización particular, la temperatura de reacción puede oscilar entre 80°C y el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente entre 120 y 150°C, más preferiblemente entre 140 y 150°C.

El procedimiento para la preparación del compuesto (VII) de la invención puede comprender además la dialquilación previa de un malonato de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII) en presencia de una base y un disolvente para obtener el compuesto de fórmula (VIII), según el siguiente esquema de síntesis:



en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son tal como se definieron anteriormente y LG es un grupo saliente tal como se definió anteriormente.



La dialquilación puede llevarse a cabo en una reacción en un solo recipiente o en una reacción por etapas.

Cuando se realiza como una reacción en un solo recipiente, la primera y segunda alquilación tienen lugar sin aislar el compuesto intermedio de fórmula (XIII), añadiendo todos los reactivos al comienzo de la primera reacción o secuencialmente durante el transcurso de la reacción.

Sin embargo, dicho procedimiento también puede lograrse como una reacción por etapas, es decir, se lleva a cabo una primera reacción de alquilación, aislando por tanto el compuesto de fórmula (XIII) y posteriormente tiene lugar la segunda alquilación en las mismas condiciones que la primera alquilación.

Después de que haya concluido la reacción de dialquilación, es posible aislar el compuesto de fórmula (VIII) con el fin de usarlo para la preparación del compuesto de fórmula (VII). Alternativamente, puede lograrse posteriormente la reacción de desalcoxycarbonilación en la misma reacción sin aislar el compuesto (VIII).

La temperatura para las reacciones de alquilación puede oscilar desde 50°C hasta el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente desde 70 hasta 120°C, preferiblemente 90°C para la monoalquilación, mientras que preferiblemente 120°C para la dialquilación.

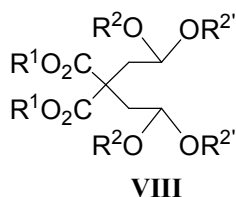
En una realización particular de la invención, el agente alquilante de fórmula (XII) puede seleccionarse del grupo que consiste en 2-bromo-1,1-dimetoxi-etano, 2-bromo-1,1-dietoxi-etano y 2-bromometilo-[1,3]dioxolano, más preferiblemente 2-bromo-1,1-dimetoxi-etano o 2-bromo-1,1-dietoxi-etano, incluso más preferiblemente 2-bromo-1,1-dimetoxi-etano. Dicho agente alquilante se añade a la reacción en una cantidad que oscila desde 1 hasta 1,4 equivalentes, preferiblemente 1 equivalente con respecto al malonato de fórmula (XI).

En otra realización particular, la base usada en la reacción de dialquilación se selecciona de hidruros metálicos, tales como LiH, NaH, KH o CaH<sub>2</sub>, y alcoholatos metálicos, tales como t-BuOK, EtONa, MeONa o MeOK, prefiriéndose el uso de alcoholatos metálicos, más particularmente MeOK.

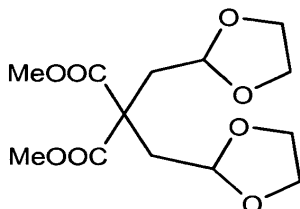
Con respecto al disolvente, pueden usarse disolventes apróticos polares tales como dimetilformamida, N-metilpirrolidina o dimetilacetamida, más preferiblemente dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (XI) y (XII) están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse mediante cualquier método conocidos por un experto.

El compuesto de fórmula (VIII) usado para preparar el compuesto de fórmula (VII) constituye también otro aspecto de la presente invención:

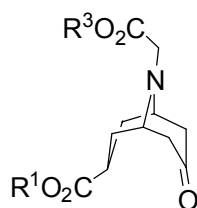


en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (VII); con la condición de que el compuesto de fórmula (VIII) no es el siguiente compuesto:



En una realización particular, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son metilo. En otra realización particular, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son etilo. Incluso en otra realización particular, R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> unidos respectivamente a los átomos de oxígeno que pertenecen al mismo átomo de carbono forman un ciclo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (VII) para la preparación de un compuesto de fórmula (IX) o una sal del mismo:



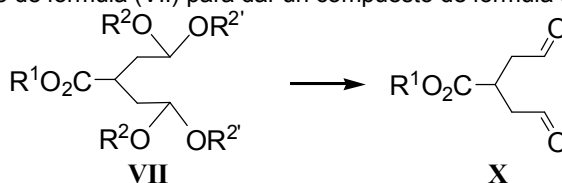
IX

en la que R<sup>1</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y R<sup>3</sup> es metilo o etilo.

Dicho compuesto (IX) es un precursor en la síntesis del compuesto dolasetrón tal como se describe en la solicitud de patente WO2007/003522.

El procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IX) a partir del compuesto de fórmula (VII) es también otro aspecto de la presente invención. Por tanto, dicho procedimiento comprende:

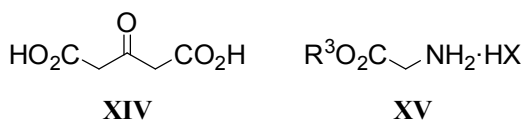
- i) hidrolizar el compuesto de fórmula (VII) para dar un compuesto de fórmula (X):



- ii) convertir el compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (IX); y opcionalmente,  
 iii) convertir el compuesto de fórmula (IX) en una sal del mismo;  
 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2</sup> son tal como se definieron anteriormente.

La reacción de hidrólisis puede tener lugar en presencia de un ácido, tal como clorhídrico, y agua, en una cantidad que oscila desde 1 hasta 20 volúmenes de HCl 1 M, preferiblemente de 7 a 13 volúmenes, incluso más preferiblemente 10 volúmenes. La temperatura puede variar desde 0 hasta 40°C, aunque se prefiere llevar a cabo la reacción a aproximadamente 20°C. El tiempo de reacción oscila desde 1 hasta 6 horas, preferiblemente 1 hora. Puede aislarse el compuesto de fórmula (X) o, alternativamente, puede llevarse a cabo la etapa ii) en el mismo medio de reacción.

La conversión del compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (IX) puede llevarse a cabo mediante cualquier método conocido en el estado de la técnica, tal como los descritos en el documento EP0339669. Dicho proceso puede transcurrir mediante una condensación de Robinson-Schöpf, que comprende la reacción entre el compuesto de fórmula (X) y los compuestos de fórmula (XIV) y (XV), opcionalmente en presencia de una base:



en la que R<sup>3</sup> es metilo o etilo y HX es un ácido.

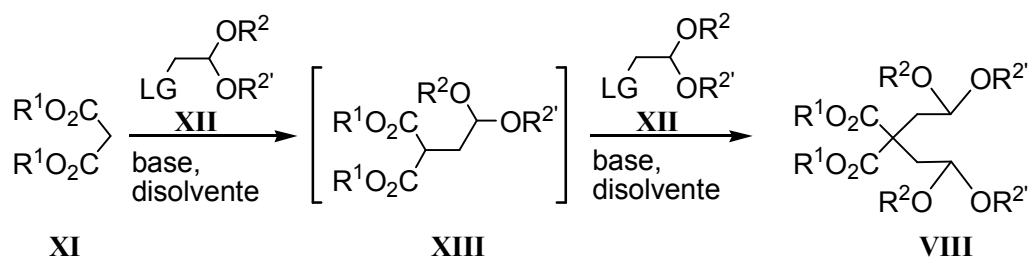
Dicha reacción preferiblemente tiene lugar a un pH entre 1 y 3.

La base, opcionalmente usada en la reacción de condensación, puede seleccionarse de fosfatos, acetatos tales como: Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, AcONa, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> e hidrogenofalato de potasio.

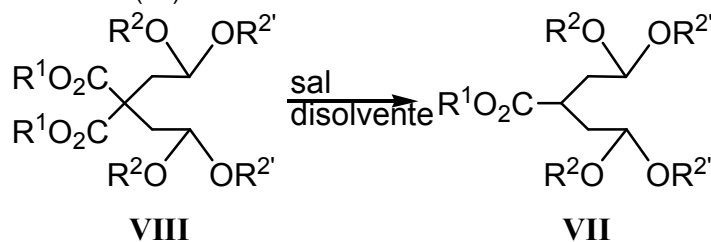
En una realización particular, el procedimiento continúa con la conversión del compuesto de fórmula (IX) en una de sus sales. En una realización particular, la sal que va a obtenerse es la sal de clorhidrato. Dicha sal puede prepararse haciendo reaccionar una disolución del compuesto de fórmula (IX) con una fuente de HCl, por ejemplo una fuente anhidra de HCl, tal como HCl gas o clorotrimetilsilano, o una fuente acuosa de HCl, tal como HCl concentrado.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IX) o una sal del mismo, que comprende todas las etapas mencionadas en los procedimientos descritos anteriormente, usando el compuesto de fórmula (XI) como compuesto de partida. Por tanto, dicho procedimiento comprende:

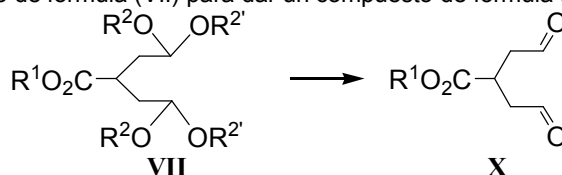
- a) la dialquilación del malonato de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII) en presencia de una base y un disolvente para obtener el compuesto de fórmula (VIII):



b) la desalcoxycarbonilación de un compuesto de fórmula (VIII) en presencia de una sal y un disolvente para obtener un compuesto de fórmula (VII):



c) hidrolizar el compuesto de fórmula (VII) para dar un compuesto de fórmula (X):

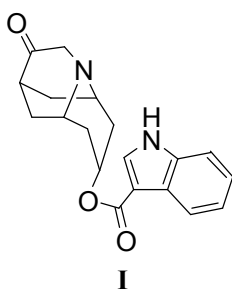


d) convertir el compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (IX); y opcionalmente,  
 e) convertir el compuesto de fórmula (IX) en una sal del mismo;  
 en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^{2'}$  son tal como se definieron anteriormente.

Las etapas a) y b) pueden realizarse como una reacción en un solo recipiente o una reacción por etapas. Las etapas c), d) y e) pueden realizarse como una reacción en un solo recipiente o por etapas. Sin embargo, alternativamente, pueden aislarse los productos (VII), (VIII), (XIII), (X) y/o (IX) intermedios tras finalizar la etapa correspondiente.

El experto en la técnica es consciente de que un compuesto X en un medio acuoso puede estar en forma hidratada formando sustancias relacionadas que también son el objeto de la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (VII) para la preparación del compuesto de fórmula (I), también conocido como dolasetrón, o una sal del mismo:



El procedimiento para preparar dolasetrón (I) comprende los diferentes procedimientos tal como se definieron anteriormente para la preparación del compuesto de fórmula (IX) y, posteriormente, la conversión del compuesto de fórmula (IX) o una sal del mismo en dolasetrón (I) y, opcionalmente, la conversión de dolasetrón (I) en una sal del mismo.

La conversión del compuesto (IX) en dolasetrón (I) puede llevarse a cabo mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, en primer lugar se reduce el compuesto de fórmula (IX) con el fin de transformar el grupo cetona en un grupo hidroxilo en presencia de un agente reductor, tal como borohidruro de sodio, tal como se describe en el documento EP0339669. Posteriormente, tal como se describe en la solicitud de patente WO2007/003522 (descrita en el esquema 4), dicho alcohol puede someterse a una reacción de esterificación con ácido indol-3-carboxílico o un derivado reactivo del mismo, seguido por una reacción de Dieckmann con una base orgánica o inorgánica fuerte y finalmente, una desalcoxycarbonilación proporciona el dolasetrón (I). La base de

dolasetrón puede purificarse tal como se describe en el ejemplo 8 en el documento E0339669. Si se requiere, puede obtenerse una sal farmacéuticamente aceptable, o hidratos o solvatos de dolasetrón (I).

Se ha descubierto sorprendentemente que el uso de la sal de clorhidrato del compuesto de fórmula (IX·HCl) en la síntesis de dolasetrón permite obtener dicho compuesto con una elevada pureza al final del procedimiento. Esto se debe al hecho de que la sal de clorhidrato puede purificarse mejor y más fácilmente que el compuesto base de fórmula (IX). Dicha base se obtiene como un producto aceitoso difícil de manejar.

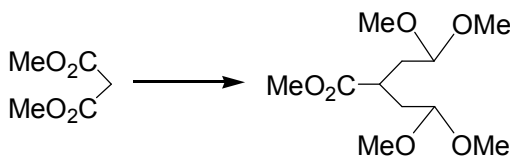
La forma I polimórfica de la sal de clorhidrato monohidratada del compuesto de fórmula (IX·HCl·H<sub>2</sub>O) se caracteriza por el DRXP mostrado en la figura 1 y los picos tal como se definieron en la breve descripción de la invención así como por los siguientes datos de IR: 3460, 3409, 3000, 2956, 1746, 1721, 1630, 1433, 1416, 1384, 1136, 1326, 1317, 1236, 1199, 1176, 1062, 1036, 1024 cm<sup>-1</sup>. Dicho polimorfo tiene también un mínimo de CDB a 172-174°C.

La forma I polimórfica de la sal de clorhidrato del compuesto de fórmula (V) se caracteriza por el DRXP mostrado en la figura 1 y los picos tal como se definieron en la breve descripción de la invención y por los siguientes datos de IR: 3148, 3103, 3082, 3060, 3026, 2924, 2850, 2510, 1743, 1727, 1700, 1601, 1493, 1452, 1175, 1028, 756, 702, 540 cm<sup>-1</sup>. Dicho polimorfo de la sal de clorhidrato del compuesto de fórmula (V) se caracteriza además por tener un mínimo de CDB a 240-242°C.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustrarán adicionalmente las realizaciones específicas de la invención. Sin embargo, no pretenden limitar el alcance de la presente invención de ningún modo.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1: Síntesis del éster metílico del ácido 2-(2,2-dimetoxi-etil)-4,4-dimetoxi-butírico



Se colocan 5,73 g (81,69 mmol) de MeOK en un reactor de 0,5 l con 100 ml de DMF. Se añaden lentamente 10,0 g (75,69 mmol) de malonato de dimetilo a la mezcla anterior manteniendo la temperatura aproximadamente a 25°C. Una vez que ha finalizado la adición, se eleva la temperatura hasta 60°C y se añaden 8,90 ml (75,30 mmol) de dimetilacetal de bromoacetaldehído. Se eleva la temperatura hasta 90°C y se mantiene durante 8 h.

Se baja la temperatura hasta 20°C y se añaden 5,47 g (78,0 mmol) de MeOK por porciones a la mezcla. Una vez que ha finalizado la adición, se eleva la temperatura hasta 60°C y se añaden 8,90 ml (75,30 mmol) de dimetilacetal de bromoacetaldehído. Se eleva la temperatura hasta 120°C y se mantiene durante 10 h.

Se baja la temperatura hasta 20°C y se añaden 15,58 g (151,41 mmol) de NaBr. Se calienta la mezcla hasta 150°C, destilando metanol para alcanzar la temperatura de procedimiento. Se mantiene la temperatura durante 4 h.

Entonces, se enfría la mezcla hasta 50°C y se elimina el disolvente a vacío. Se añade tolueno a la mezcla y se añade agua lentamente. Se extrae el producto en la fase orgánica, y entonces se realiza una segunda extracción con tolueno. Se lavan las fases orgánicas con agua. Se elimina por destilación el tolueno, y se obtienen 14,2 g (75%) del éster metílico del ácido 2-(2,2-dimetoxi-etil)-4,4-dimetoxi-butírico como un aceite amarillento.

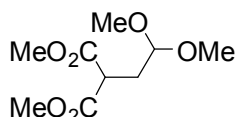
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ (ppm): 4,38 (t, J = 5,64, 2 H, CH(OMe)<sub>2</sub>), 3,70 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,31 (s, 12 H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,70-2,56 (m, 1 H, CH-CO<sub>2</sub>Me), 2,07-1,93 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>-CH(OMe)<sub>2</sub>), 1,80-1,68 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>-CH(OMe)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ (ppm): 175,9 (C, CO<sub>2</sub>Me), 103,0 (CH, CH(OMe)<sub>2</sub>), 53,4 y 53,1 (CH<sub>3</sub>, CH(OCH<sub>3</sub>)), 51,8 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 37,7 (CH, CH-CO<sub>2</sub>Me), 35,5 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH(CO<sub>2</sub>Me)<sub>2</sub>).

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2949, 2832, 1734, 1438, 1192, 1170, 1122, 1052.

Los productos intermedios de esta síntesis pueden aislarse y caracterizarse como aceites amarillentos:

Éster dimetílico del ácido 2-(2,2-dimetoxi-etil)-malónico

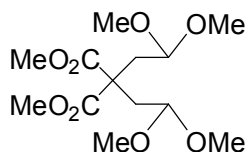


$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 4,42 (t,  $J=5,64$ , 1 H,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 3,75 (s, 6 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3,54 (t,  $J=7,25$ , 1 H,  $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ ), 3,32 (s, 6 H,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 2,23 (dd,  $J=7,25, 5,64$ , 2 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OCH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 170,9 (C,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 103,8 (CH,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 54,9 (CH<sub>3</sub>,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 53,7 (CH<sub>3</sub>,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 48,8 (CH,  $\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ ), 33,2 (CH<sub>2</sub>,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OCH}_3)_2$ ).

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 2835, 1733, 1436, 1124, 1059.

Éster dimetílico del ácido 2,2-bis-(2,2-dimetoxi-etil)-malónico

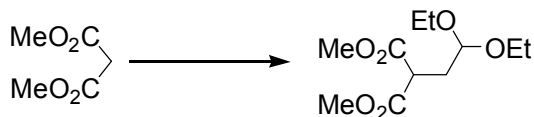


$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 4,42 (t,  $J=5,64$ , 2 H,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 3,70 (s, 6 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3,31 (s, 12 H,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 2,29 (d,  $J=5,64$ , 4 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OCH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 171,4 (C,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 102,1 (CH,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 53,8 (CH<sub>3</sub>,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 52,9 (C,  $\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ ), 52,5 (CH<sub>3</sub>,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 36,2 (CH<sub>2</sub>,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OMe})_2$ ).

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2953, 2834, 1733, 1436, 1181, 1115, 1048.

**Ejemplo 2:** Síntesis del éster dimetílico del ácido 2-(2,2-dietoxi-etil)-malónico



Se colocan 9,1 g (81 mmol) de  $^t\text{BuOK}$  en un reactor de 250 ml con 100 ml de DMF. Se añaden lentamente 10,0 g (75,7 mmol) de malonato de dimetilo a la mezcla anterior manteniendo la temperatura a aproximadamente 25°C. Una vez que ha finalizado la adición, se eleva la temperatura hasta 60°C y se añaden 14,9 g (75,7 mmol) de dietilacetil de bromoacetaldehído. Se eleva la temperatura hasta 90°C y se mantiene durante 8 h.

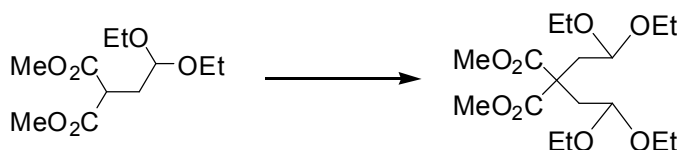
Se baja la temperatura hasta 20°C y se evapora el disolvente a vacío. Se añade tolueno a la mezcla, y se añade agua lentamente. Se extrae el producto en la fase orgánica, entonces se realiza una segunda extracción con agua y se destila el tolueno. Se obtienen 14,1 g (75%) del éster dimetílico del ácido 2-(2,2-dietoxi-etil)-malónico como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 4,52 (t, 1 H,  $\text{CH}(\text{OEt})_2$ ), 3,78 (s, 6 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3,7-3,35 (m, 5 H,  $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$  y  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,26 (dd, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OEt})_2$ ), 1,19 (t, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 169,7 (C,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 100,7 (CH,  $\text{CH}(\text{OEt})_2$ ), 61,9 (CH<sub>2</sub>,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 52,5 (CH<sub>3</sub>,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 47,7 (CH,  $\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ ), 32,9 (CH<sub>2</sub>,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OEt})_2$ ), 15,2 (CH<sub>3</sub>,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2977, 2879, 1737, 1437, 1373, 1342, 1275, 1241, 1194, 1158, 1127, 1063.

**Ejemplo 3:** Síntesis del éster dimetílico del ácido 2,2-bis-(2,2-dietoxi-etil)-malónico.



Se colocan 4,97 g (44,3 mmol) of  $^t\text{BuOK}$  en un reactor de 0,5 l con 80 ml de DMF (disolvente). Se añaden lentamente 10,0 g (40,27 mmol) del éster dimetílico del ácido 2-(2,2-dietoxi-etil)-malónico, tal como se preparó en el ejemplo 2, disuelto en DMF (10 ml) a la mezcla anterior manteniendo la temperatura a aproximadamente 25°C. Una

vez que ha finalizado la adición se eleva la temperatura hasta 60°C y se añaden 7,94 ml (40,27 mmol) de dietilacetal de bromoacetaldehído. Se eleva la temperatura hasta 120°C y se mantiene durante 10 h.

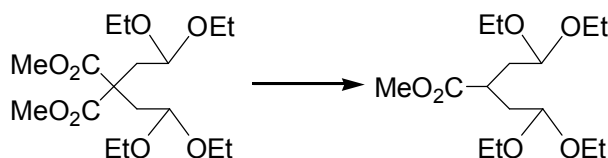
Entonces, se enfría la mezcla hasta 50°C y se elimina el disolvente a vacío. Se añade tolueno a la mezcla y se añade lentamente agua. Se extrae el producto en la fase orgánica y entonces se realiza una segunda extracción con tolueno. Se lavan las fases orgánicas con agua. Se elimina por destilación el tolueno. Se obtienen 10,3 g (70%) del éster etílico del ácido 2-(2,2-dimetoxi-etil)-4,4-dimetoxi-butírico como un aceite.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 4,52 (t, 2 H,  $\text{CH}(\text{OEt})_2$ ), 3,70 (s, 6 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3,6-3,4 (m, 8 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,32 (d, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OEt})_2$ ), 1,18 (t, 12 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 171,4 (C,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 100,4 (CH,  $\text{CH}(\text{OEt})_2$ ), 62,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 53,1 (C,  $\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ ), 52,3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 36,5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OEt})_2$ ), 15,2 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2977, 2896, 1738, 1440, 1374, 1346, 1287, 1225, 1202, 1124, 1060, 1009.

**Ejemplo 4:** Desalcoxicarbonilación de Krapcho. Síntesis del éster metílico del ácido 2-(2,2-dietoxi-etil)-4,4-dietoxi-butírico.



Se colocan 10,0 g (27,44 mmol) del éster dimetílico del ácido 2,2-bis-(2,2-dietoxi-etil)-malónico en un reactor de 0,5 l con 90 ml de DMF (disolvente). Se añaden 5,65 g (54,88 mmol) de NaBr (sal). Se calienta la mezcla hasta 150°C y se mantiene la temperatura durante 12 h.

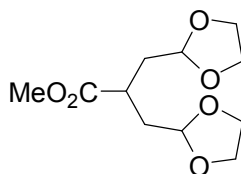
Entonces, se enfría la mezcla hasta 50°C y se elimina el disolvente a vacío. Se añade tolueno a la mezcla y se añade lentamente agua. Se extrae el producto en la fase orgánica y entonces se realiza una segunda extracción con tolueno. Se lavan las fases orgánicas con agua. Se elimina por destilación el tolueno. Se obtienen 6,72 g (80%) de éster metílico del ácido 2-(2,2-dietoxi-etil)-4,4-dietoxi-butírico como un aceite (incoloro).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 4,49 (t, 2 H,  $\text{CH}(\text{OEt})_2$ ), 3,62 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3,7-3,4 (m, 8 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,64 (m, 1 H,  $\text{CH-CO}_2\text{Me}$ ), 2,1-1,9 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$ ), 1,8-1,6 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$ ), 1,2 (t, 12 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 175,9 (C,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 101,3 (CH,  $\text{CH}(\text{OEt})_2$ ), 61,7 y 61,5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 51,5 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 37,9 (CH,  $\text{CH-CO}_2\text{Me}$ ), 36,5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OEt})_2$ ), 15,3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

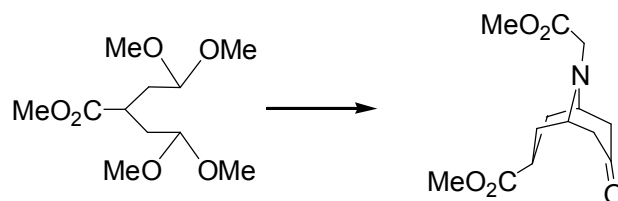
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2976, 2929, 2879, 1737, 1442, 1374, 1345, 1194, 1166, 1124, 1064, 1006.

De la misma manera, pueden prepararse otros compuestos. Por ejemplo el éster metílico del ácido 3-[1,3]dioxolan-2-il-2-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-propiónico:



$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 4,93 (t, 2 H), 3,98-3,78 (m, 8 H), 3,65 (s, 3 H), 2,81 (m, 1 H), 2,20-2,04 (m, 2 H), 1,93-1,77 (m, 2 H).

**Ejemplo 5:** Síntesis del éster metílico del ácido 9-metoxicarbonilmetil-7-oxo-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico.



Se coloca el bisacetal obtenido en el ejemplo 1 (100 g, 399,54 mmol) en un reactor de 2 l y se añade 1 l de una disolución acuosa 1 M de HCl. Se agita la mezcla durante 1 h. Entonces se añaden 14,4 g de ácido cítrico y se ajusta el pH hasta pH 2 con NaOH al 20%.

A la disolución se le añaden secuencialmente 24,4 g (172,2 mmol) de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 150,9 g (1033 mmol) de ácido 1,3-acetonadicarboxílico y 173,1 g (1378 mmol) del clorhidrato del éster metílico de glicina. Se deja reaccionar la mezcla durante 24 h a 25°C y pH = 2.

Quando ha finalizado la reacción, se acidifica la mezcla hasta pH 0,8 y se lava con tolueno. Entonces se eleva el pH hasta 6,8 usando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 50% y se extrae la mezcla con acetato de isopropilo. Puede aislarse la base como tal por evaporación de la disolución, o transformarse en la sal de clorhidrato.

Si se desea, puede prepararse el clorhidrato a partir de una disolución en AcO*i*Pr de la base mediante tratamiento con 1,05 equivalentes de HCl. El clorhidrato podría cristalizarse en IPA/5% $\text{H}_2\text{O}$ . Se obtienen 61,1 g (50%) del clorhidrato del éster metílico del ácido 9-metoxicarbonilmetil-7-oxo-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico monohidratado, como un sólido blanco grisáceo.

Éster metílico del ácido 9-metoxicarbonilmetil-7-oxo-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 3,68 (s, 3H), 3,58 (s, 3 H), 3,51 (s, 2 H), 3,45 (m, 2 H), 2,73 (dd, 2 H), 2,50 (tt, 1 H), 2,25 (d, 2 H), 2,01 (dt, 2 H), 1,71 (dd, 2 H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 209,9 (C), 175,2 (C), 171,6 (C), 54,6 ( $\text{CH}_2$ ), 54,2 (CH), 52,5 ( $\text{CH}_3$ ), 52,4 ( $\text{CH}_3$ ), 44,5 ( $\text{CH}_2$ ), 33,9 (CH), 30,7 ( $\text{CH}_2$ ).

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3606, 3394, 2953, 1732, 1703, 1435, 1390, 1314, 1215, 1174, 1098, 1066, 1029.

Clorhidrato del éster metílico del ácido 9-metoxicarbonilmetil-7-oxo-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico monohidratado.

$^1\text{H}$ -RMN ( $d_6$ -DMSO, 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 4,46 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ), 4,19 (s a, 2 H  $\text{CHNCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ), 4,6-3,2 (s muy a, 1 H, HCl), 3,75 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3,61 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3,23 (dd, 2 H,  $(\text{CH}_2)_2\text{C}=\text{O}$ ), 2,55-2,04 (m, 7 H, resto de los protones del carbociclo).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $d_6$ -DMSO, 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 204,1 (C,  $(\text{CH}_2)_2\text{C}=\text{O}$ ), 173,0 (C,  $\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$ ), 166,8 (C,  $\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$ ), 55,1 (CH,  $(\text{CH})_2-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ), 52,7 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 52,1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 50,7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{N}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ), 31,6 (CH,  $\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$ ), 30,9 ( $\text{CH}_2$ , carbociclo).

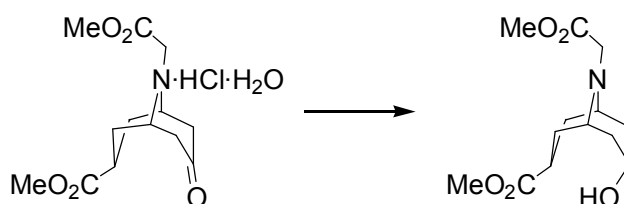
IR (comprimido de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3460, 3409, 3000, 2956, 1746, 1721, 1630, 1433, 1416, 1384, 1136, 1326, 1317, 1236, 1199, 1176, 1062, 1036, 1024.

Contenido en agua (Karl Fisher): 5,80 (monohidrato teórico 5,56%).

p.f. (CDB): 172-174°C (con descomposición).

DRXP tal como se muestra en la figura 1 (2 $\theta$ ): 8,5, 10,3, 11,3, 14,5, 15,1, 16,8, 19,4, 20,7, 21,0, 21,4, 21,7, 22,4, 23,8, 24,5, 25,3, 25,7, 26,0, 26,2, 26,4, 28,3, 29,5, 30,1, 30,5, 32,0, 32,5, 36,5, 37,0.

**Ejemplo 6:** Síntesis del éster metílico del ácido *endo*-7-hidroxi-9-metoxicarbonilmetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico.



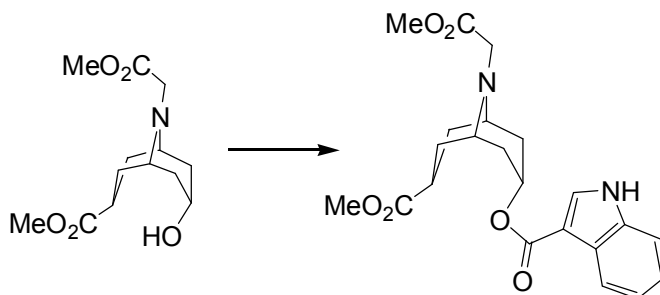
Se disuelven 52,94 g (163,5 mmol) del clorhidrato de cetona bicíclica monohidratado obtenido en el ejemplo 5 en metanol y se neutralizan con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  a  $0^\circ\text{C}$ . Se añaden 11,5 g (304,5 mmol) de  $\text{NaBH}_4$  y se deja reaccionar la mezcla durante 1 h. Se enfría bruscamente el hidruro restante con acetona y luego se neutraliza la mezcla con  $\text{HCl}$ . Se evapora el disolvente y se reparte el residuo entre  $\text{AcO}i\text{Pr}$  y agua. Tras el tratamiento acuoso, se obtienen 33,71 g (76%) del éster metílico del ácido *endo*-7-hidroxi-9-metoxicarbonilmetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico como un aceite incoloro.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 4,19 (m, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,43 (s, 2 H), 3,12 (m, 2 H), 2,42 (m, 2 H), 2,15 (s a, 1 H), 1,95 (td, 2 H), 1,62-1,42 (m, 4 H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 176,9 (C), 171,7 (C), 61,9 (CH), 53,8 ( $\text{CH}_3$ ), 51,7 ( $\text{CH}_3$ ), ( $\text{CH}_2$ ), 50,2 ( $\text{CH}_2$ ), 35,5 ( $\text{CH}_2$ ), 32,3 (CH), 26,9 ( $\text{CH}_2$ ).

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3444, 2927, 1732, 1436, 1300, 1248, 1203, 1115, 1033, 1002.

**Ejemplo 7:** Síntesis del éster metílico del ácido *endo*-7-(1H-indol-3-carboniloxi)-9-metoxicarbonilmetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico



Se añade ácido indol-3-carboxílico (6,43 g, 39,9 mmol) en porciones a una disolución de 5,33 ml (37,7 mmol) de anhídrido trifluoroacético en diclorometano (172 ml) y bajo atmósfera de nitrógeno. Se deja en agitación la suspensión resultante durante 30 minutos. Se añade entonces gota a gota éster metílico del ácido *endo*-7-hidroxi-9-metoxicarbonilmetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (6 g, 22,1 mmol) disuelto en diclorometano (15 ml). A continuación, se añade una cantidad catalítica de DMAP, y se deja la suspensión en agitación durante 4 h. Se añade agua (50 ml) a la mezcla de reacción y se basifica la mezcla con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Tras la filtración para eliminar los restos de ácido indol-3-carboxílico en exceso, se separan las fases resultantes. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad para dar el éster metílico del ácido *endo*-7-(1H-indol-3-carboniloxi)-9-metoxicarbonilmetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico como un sólido blanco (8,20 g, 89%) que puede usarse directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Si se desea, puede prepararse la sal de clorhidrato de este compuesto. Se calentó una disolución de 10 g en alcohol isopropílico (70 ml) a  $40^\circ\text{C}$ . A esta temperatura, se añadió  $\text{HCl}$  concentrado (7 ml). Una vez finalizada la adición, se enfrió la mezcla, y, si fuera necesario, se sembró. Tras 1 h a  $0^\circ\text{C}$ , se filtró el sólido y se lavó con alcohol isopropílico frío. Tras secar el sólido, se obtuvieron 9,5 g.

Éster metílico del ácido *endo*-7-(1H-indol-3-carboniloxi)-9-metoxicarbonilmetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 8,09-8,04 (m, 1 H, Ar), 7,98 (s, 1 H, Ar), 7,47-7,42 (m, 1 H, Ar), 7,26-7,13 (m, 2 H, Ar), 5,32 (m, 1 H, CHOCO), 4,01-3,94 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3,72 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3,62 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3,53 (m, 1 H,  $\text{CHCO}_2\text{Me}$ ), 3,16 (m, 2 H,  $(\text{CH})_2\text{N}$ ), 2,63-2,44 (m, 2 H, carbociclo), 2,18-1,93 (m, 2 H, carbociclo), 1,78-1,63 (m, 4 H, carbociclo).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 178,3, 173,5 y 166,2 (C,  $\text{CO}_2$ ), 138,1 (C, Ar), 133,1 (CH, Ar), 127,3 (C, Ar), 123,7 (CH, Ar), 122,5 (CH, Ar), 121,8 (CH, Ar), 112,9 (CH, Ar), 108,6 (C, Ar), 65,6 (CH,  $\text{CH-OCOindol}$ ), 54,5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ), 52,2 y 52,1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 51,3 (CH,  $(\text{CH})_2\text{N}$ ), 34,0 (CH,  $\text{CHCO}_2\text{Me}$ ), 32,5 y 29,0 ( $\text{CH}_2$ , carbociclo).

IR (comprimido de  $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3284, 2944, 1744, 1736, 1710, 1528, 1448, 1217, 1172, 1101, 1024, 751.

p.f. =  $152$ - $155^\circ\text{C}$ .



Clorhidrato del éster metílico del ácido *endo*-7-(1H-indol-3-carboniloxi)-9-metoxicarbonilmetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

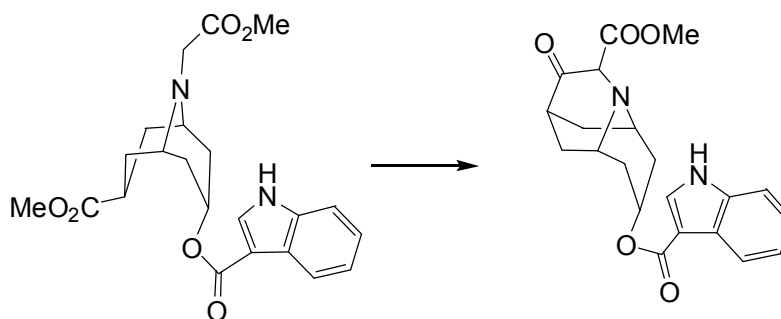
$^1\text{H-RMN}$  (*d6*-DMSO, 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 12,37 (s a, 1 H), 10,85 (s a, 1 H), 8,08-7,94 (m, 2 H), 7,55-7,50 (m, 1 H), 7,23-7,15 (m, 2 H), 5,23 (m, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 4,10-3,82 (m, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,60 (s, 3 H), 2,95-1,87 (m, 8 H).

IR (comprimido de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3148, 3103, 3082, 3060, 3026, 2924, 2850, 2510, 1743, 1727, 1700, 1601, 1493, 1452, 1175, 1028, 756, 702, 540.

DRXP (2 $\theta$ ) tal como se muestra en la figura 3: 8,1, 9,2, 12,4, 13,1, 14,5, 14,7, 15,7, 16,2, 16,5, 16,8, 17,4, 18,5, 18,7, 19,0, 19,5, 20,6, 21,0, 21,9, 22,7, 23,0, 23,3, 23,5, 23,9, 25,2.

p.f. (CDB): 240-242°C (con descomposición).

**Ejemplo 8:** Síntesis del éster metílico del ácido *endo*-5-(1H-indol-3-carboniloxi)-10-oxo-8-aza-triciclo[5.3.1,0<sup>3,8</sup>]undecano-9-carboxílico.



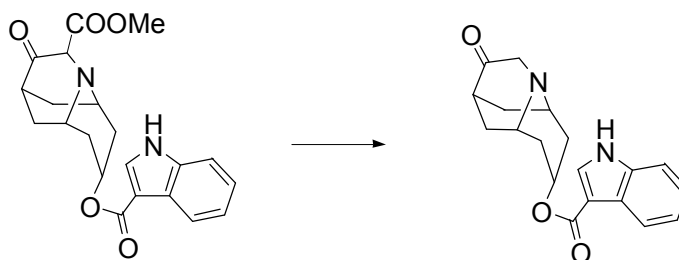
Se añade éster metílico del ácido *endo*-7-(1H-indol-3-carboniloxi)-9-metoxicarbonilmetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (4,87 g, 11,75 mmol) disuelto en THF (150 ml) a una mezcla de terc-butóxido de potasio (5,26 g, 46,9 mmol) en THF (150 ml), bajo nitrógeno. Se agita la suspensión resultante durante 3 h, hasta que se ha agotado el producto de partida tal como se muestra mediante cromatografía en capa fina (AcOEt/MeOH 9:1). Cuando la reacción se considera completa, se añade agua y se ajusta el pH a 7,5 con ácido clorhídrico 1 M. Se extrae el producto con diclorometano, y se seca y evapora la fase orgánica, para proporcionar el éster metílico del ácido 5-(1H-indol-3-carboniloxi)-10-oxo-8-aza-triciclo[5.3.1,0<sup>3,8</sup>]undecano-9-carboxílico como un sólido (3,63 g, 81%).

$^1\text{H-RMN}$  (*d6*-DMSO, 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 11,90 (s ancho, 1 H, NH), 8,08-8,00 (m, 1 H, Ar), 7,98 (s, 1 H, Ar), 7,53-7,43 (m, 1 H, Ar), 7,25-7,10 (m, 2 H, Ar), 5,31 (m, 1 H, CHOCOindol), 4,26 (s, 1 H, CHCO<sub>2</sub>Me), 3,68 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,68-3,55 (m, 1 H, CHCOCHCO<sub>2</sub>Me), 2,50-2,35 (m, 4 H), 2,21-2,04 (m, 6 H).

IR (comprimido de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3295, 2953, 2929, 1735, 1720, 1703, 1530, 1439, 1314, 1284, 1267, 1182, 1127, 1060, 1032, 760.

p.f.: 197-215°C.

**Ejemplo 9:** Síntesis de *endo*-hexahidro-8-(3-indolilcarboniloxi)-2,6-metano-2H-quinolizin-3(4H)-ona (dolasetrón base).



Se calienta una mezcla de 3,1 g (8,1 mmol) de éster metílico del ácido *endo*-5-(1H-indol-3-carboniloxi)-10-oxo-8-aza-triciclo[5.3.1,0<sup>3,8</sup>]undecano-9-carboxílico y LiCl (0,69 g, 16,23 mmol) en dimetilformamida (90 ml) hasta 140°C. Una vez que han pasado 4 horas y tras comprobar mediante cromatografía en capa fina (AcOEt/MeOH 9:1) que la reacción se ha completado, se deja enfriar la mezcla. Se evaporan las sustancias volátiles a presión baja y se disuelve el residuo en diclorometano (150 ml). Se lava esto con una disolución acuosa saturada de NaCl (70 ml) y se

seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora, para proporcionar *endo*-hexahidro-8-(3-indolilcarboniloxi)-2,6-metano-2H-quinolizin-3(4H)-ona bruta como un sólido (2,18 g, 83%). Se disolvió una muestra analítica en AcOEt caliente y se filtró, a continuación se añadió hexano, se enfrió y se filtró.

p.f.: 230-232°C.

DRXP (2 $\theta$ ) tal como se muestra en la figura 5: 7,6, 12,9, 14,1, 15,2, 15,5, 16,2, 16,5, 18,7, 18,9, 21,1, 22,8, 26,8.

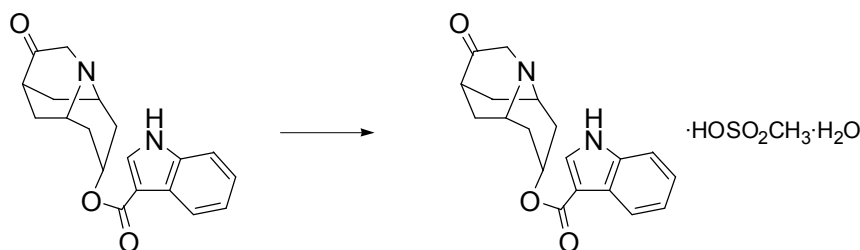
Este procedimiento es tal como se describió en el ejemplo 8 del documento EP0339669.

<sup>1</sup>H-RMN (*d*6-DMSO, 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 11,90 (s ancho, 1 H, NH), 8,08-8,04 (m, 1 H, Ar), 7,00 (s, 1 H, Ar), 7,53-7,49 (m, 1 H, Ar), 7,53-7,49 (m, 2 H, Ar), 5,31 (s ancho, 1 H, CHOCOindol), 3,24 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>CO), 3,24-3,18 (m, 2 H, (CH)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CO), 2,50-2,33 (m, 3 H, carbociclo), 2,12-1,95 (m, 6 H, carbociclo).

<sup>13</sup>C-RMN (*d*6-DMSO, 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 219,8 (C, C-CO-C), 163,6 (C, CO<sub>2</sub>), 136,6 (C, Ar), 132,2 (CH, Ar), 126,0 (C, Ar), 122,6 (CH, Ar), 121,5 (CH, Ar), 120,3 (CH, Ar), 112,6 (CH, Ar), 106,8 (C, Ar), 65,6 (CH, CHOCO), 63,0 (CH<sub>2</sub>, N-CH<sub>2</sub>-CO), 47,7 (CH, (CH)<sub>2</sub>-N), 40,9 (CH, CHCO), 34,5 y 29,0 (CH<sub>2</sub>, carbociclo).

IR (comprimido de KBr, cm<sup>-1</sup>): 3281, 2927, 1717, 1682, 1523, 1430, 1307, 1176, 1125, 1066, 1035, 766, 752, 717.

**Ejemplo 10:** Síntesis de metanosulfonato de *endo*-hexahidro-8-(3-indolilcarboniloxi)-2,6-metano-2H-quinolizin-3(4H)-ona monohidratado (mesilato de dolasetrón monohidratado).



Se añade ácido metanosulfónico (0,34 ml, 5,24 mmol) a una disolución de *endo*-hexahidro-8-(3-indolilcarboniloxi)-2,6-metano-2H-quinolizin-3(4H)-ona (1,6 g, 4,93 mmol) en 20 ml de acetona/agua (10:3) y bajo nitrógeno, manteniendo la temperatura de reacción aproximadamente a 25°C. Tras agitar a 0°C durante 3 h, y a temperatura ambiente durante una noche, se filtra el sólido que se forma y se lava con acetona. Se recristaliza el producto formado en isopropanol-agua (95:5 en peso), para obtener metanosulfonato de *endo*-hexahidro-8-(3-indolilcarboniloxi)-2,6-metano-2H-quinolizin-3(4H)-ona monohidratado (1,71 g, 79%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (*d*6-DMSO, 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 12,00 (s ancho, 1 H, NH), 10,39 (s ancho, 1 H, MsOH), 8,08-7,97 (m, 2 H, Ar), 7,60-7,47 (m, 1 H, Ar), 7,31-7,14 (m, 2 H, Ar), 5,38 (s ancho, 1 H, CHOCOindol), 4,12 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>CO), 4,02-3,90 (m, 2 H, (CH)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CO), 2,63-2,50 (m, 3 H, carbociclo), 2,38-2,22 (m, 9 H, carbociclo).

<sup>13</sup>C-RMN (*d*6-DMSO, 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 204,6 (C, C-CO-C), 163,1 (C, CO<sub>2</sub>), 136,7 (C, Ar), 132,7 (CH, Ar), 126,1 (C, Ar), 122,8 (CH, Ar), 121,7 (CH, Ar), 120,2 (CH, Ar), 112,7 (CH, Ar), 106,0 (C, Ar), 62,9 (CH, CHOCO), 59,2 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO), 49,9 (CH, (CH)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CO), 39,94 (CH, CHCO), 37,6 (CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>), 31,9 y 25,4 (CH<sub>2</sub>, carbociclo).

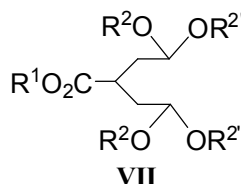
IR (comprimido de KBr, cm<sup>-1</sup>): 3499, 3246, 2984, 2933, 2782, 2507, 1757, 1697, 1523, 1434, 1422, 1377, 1357, 1342, 1311, 1255, 1209, 1173, 1103, 1055, 1032, 779, 759.

p.f.: 160-163°C.

Contenido en agua (Karl Fisher): 4,14% (monohidrato teórico 4,11%).

**REIVINDICACIONES**

1. Compuesto de fórmula (VII):



en la que

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, y

R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son independientemente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, o tanto R<sup>2</sup> como R<sup>2'</sup> unidos respectivamente a los átomos de oxígeno que pertenecen al mismo átomo de carbono forman un ciclo.

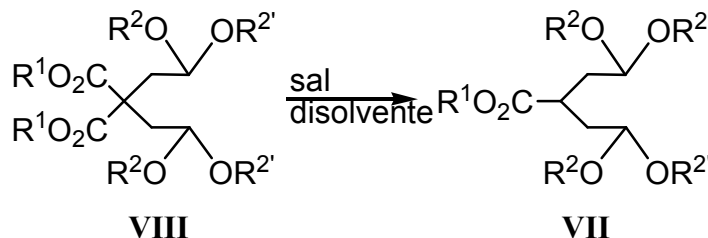
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son independientemente metilo o etilo.

3. Compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son metilo.

4. Compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son etilo.

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que tanto R<sup>2</sup> como R<sup>2'</sup> unidos respectivamente a los átomos de oxígeno que pertenecen al mismo átomo de carbono forman un ciclo.

6. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (VII) tal como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende la desalcoxycarbonilación de un compuesto de fórmula (VIII) en presencia de una sal y un disolvente:

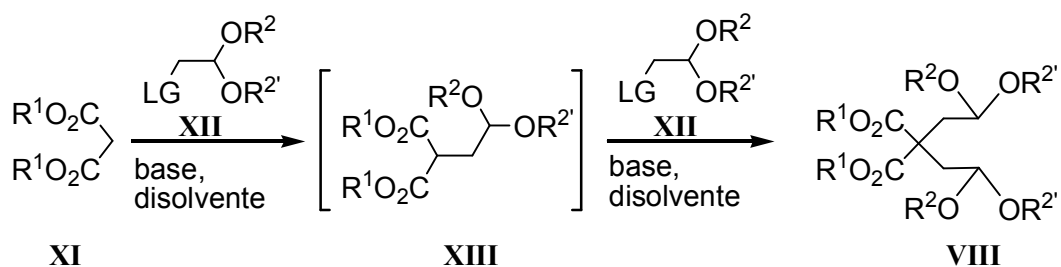


en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son tal como se definieron anteriormente en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la sal se selecciona del grupo que consiste en LiCl, NaCl, LiBr, NaBr, KBr o NaI, más preferiblemente NaBr.

8. Procedimiento según las reivindicaciones 6 ó 7, en el que el disolvente es un disolvente aprótico polar seleccionado del grupo que consiste en dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilacetamida (DMA), más preferiblemente DMF.

9. Procedimiento según las reivindicaciones 6 a 8, que comprende además la dialquilación previa del malonato de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII) en presencia de una base y un disolvente para obtener el compuesto de fórmula (VIII):



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son tal como se definieron anteriormente en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y LG es un grupo saliente.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el grupo saliente LG se selecciona del grupo que comprende Cl, Br, I y  $-\text{OSO}_2\text{R}$ , en el que R es un alquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, una cadena fluorada o un halógeno, preferiblemente R es metilo, *p*-toluólo, trifluorometilo o flúor.

11. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la base es un hidruro metálico seleccionado del grupo que consiste en LiH, NaH, KH y  $\text{CaH}_2$ ; o un alcoholato metálico seleccionado del grupo que consiste en t-BuOK, EtONa, MeONa y MeOK.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que la base es un alcoholato metálico, más preferiblemente es MeOK.

13. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el disolvente es un disolvente aprótico polar seleccionado del grupo que consiste en dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP) y dimetilacetamida (DMA), más preferiblemente DMF.

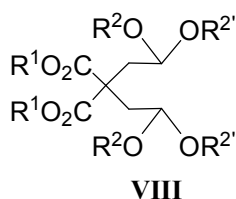
14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que la dialquilación se lleva a cabo en una reacción en un solo recipiente.

15. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que la dialquilación es una reacción por etapas.

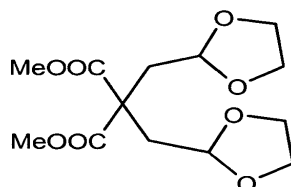
16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que se aísla el compuesto (XIII).

17. Procedimiento según las reivindicaciones 14 ó 15, que comprende además el aislamiento posterior del compuesto de fórmula (VIII).

18. Compuesto de fórmula (VIII):



en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^2$  son tal como se definieron anteriormente en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; con la condición de que el compuesto de fórmula (VIII) no es el siguiente compuesto:

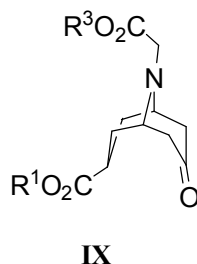


19. Compuesto según la reivindicación 18, en el que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^2$  son metilo.

20. Compuesto según la reivindicación 18, en el que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^2$  son etilo.

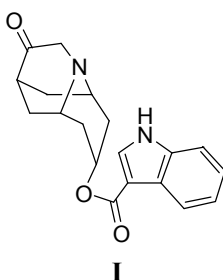
21. Compuesto según la reivindicación 18, en el que tanto  $\text{R}^2$  como  $\text{R}^2$  unidos respectivamente a los átomos de oxígeno que pertenecen al mismo átomo de carbono forman un ciclo.

22. Uso de un compuesto de fórmula (VII) tal como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un compuesto de fórmula (IX) o una sal del mismo:



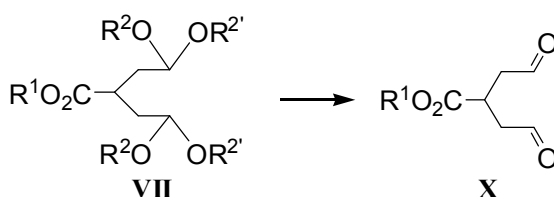
en la que  $\text{R}^1$  es un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  lineal o ramificado y  $\text{R}^3$  es metilo o etilo.

23. Uso de un compuesto de fórmula (VII) tal como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo:



24. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IX) o una sal del mismo que comprende:

a) hidrolizar el compuesto de fórmula (VII) para dar un compuesto de fórmula (X):



b) convertir el compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (IX); y opcionalmente,

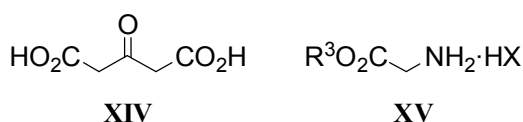
c) convertir el compuesto de fórmula (IX) en una sal del mismo;

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son tal como se definieron anteriormente en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

25. Procedimiento según la reivindicación 24, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son metilo.

26. Procedimiento según la reivindicación 24, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son etilo.

27. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en el que la etapa b) se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (X) con los compuestos de fórmula (XIV) y (XV), opcionalmente en presencia de una base:



en la que R<sup>3</sup> es metilo o etilo y HX es un ácido.

28. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que dicha base se selecciona del grupo que consiste en fosfatos, acetatos, seleccionados de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, AcONa, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> y KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, e hidrogenoftalato de potasio.

29. Procedimiento según la reivindicación 27, que se lleva a cabo a un pH entre 1 y 3.

30. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en el que la sal obtenida en la etapa c) es la sal de clorhidrato.

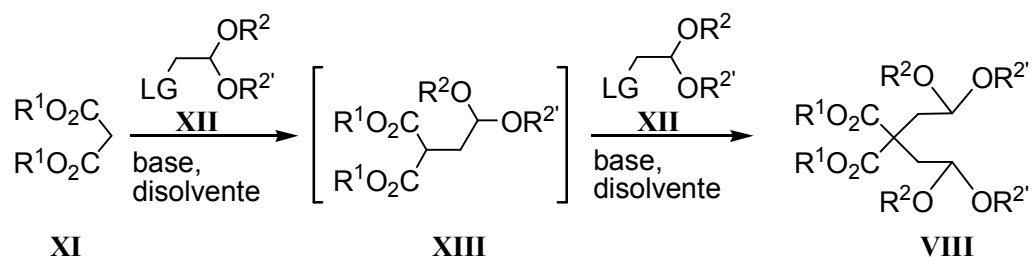
31. Procedimiento según la reivindicación 30, en el que la sal de clorhidrato se obtiene haciendo reaccionar una disolución del compuesto de fórmula IX con una fuente de HCl.

32. Procedimiento según la reivindicación 31, en el que la fuente de HCl es una fuente anhidra de HCl, tal como gas de HCl o clorotrimetilsilano.

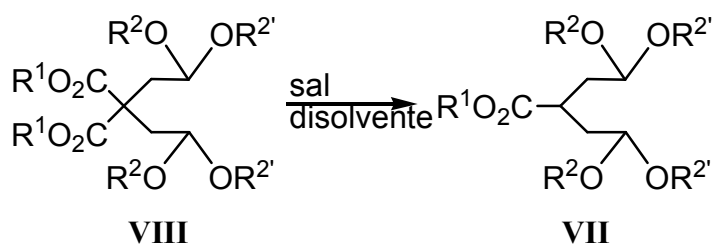
33. Procedimiento según la reivindicación 31, en el que la fuente de HCl es una fuente acuosa de HCl, tal como HCl concentrado.

34. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IX) o una sal del mismo que comprende:

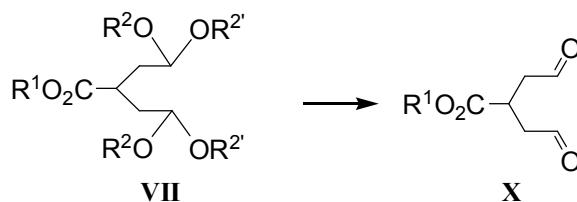
a) la dialquilación del malonato de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII) en presencia de una base y un disolvente para obtener el compuesto de fórmula (VIII):



b) la desalcoxycarbonilación de un compuesto de fórmula (VIII) en presencia de una sal y un disolvente para obtener un compuesto de fórmula (VII):



c) hidrolizar el compuesto de fórmula (VII) para dar un compuesto de fórmula (X):



d) convertir el compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (IX); y opcionalmente,

e) convertir el compuesto de fórmula (IX) en una sal del mismo;

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup> y LG son tal como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y LG es un grupo saliente.

35. Procedimiento según la reivindicación 34, en el que las etapas c, d y e se realizan como una reacción en un solo recipiente.

36. Procedimiento según la reivindicación 34, en el que las etapas a y b se realizan como una reacción en un solo recipiente.

37. Procedimiento según la reivindicación 34, en el que se aísla cualquiera de los productos VII, VIII, XIII, X o IX intermedios.

38. Procedimiento para preparar un dolasetrón (I), que comprende el procedimiento tal como se definió en las reivindicaciones 24 a 29 ó 34 a 37 y, posteriormente, la conversión del compuesto de fórmula (IX) o una sal del mismo en dolasetrón (I), y, opcionalmente, convertir el dolasetrón (I) en una sal del mismo.

Figura 1

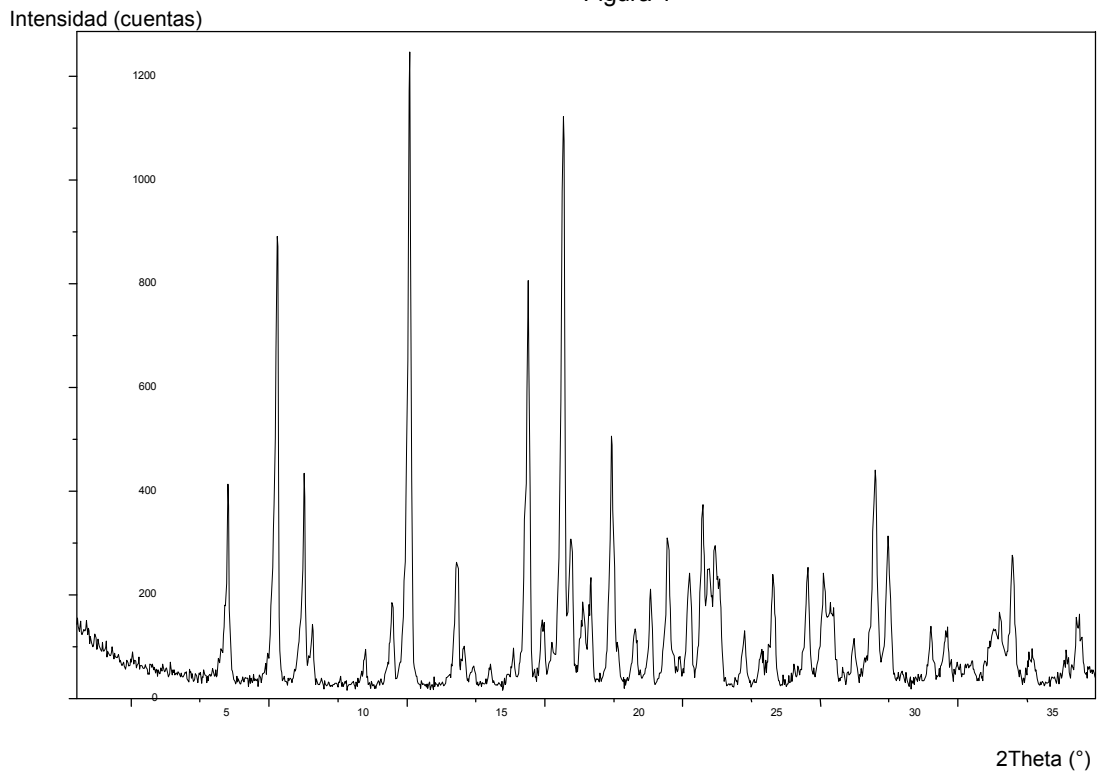


Figura 2

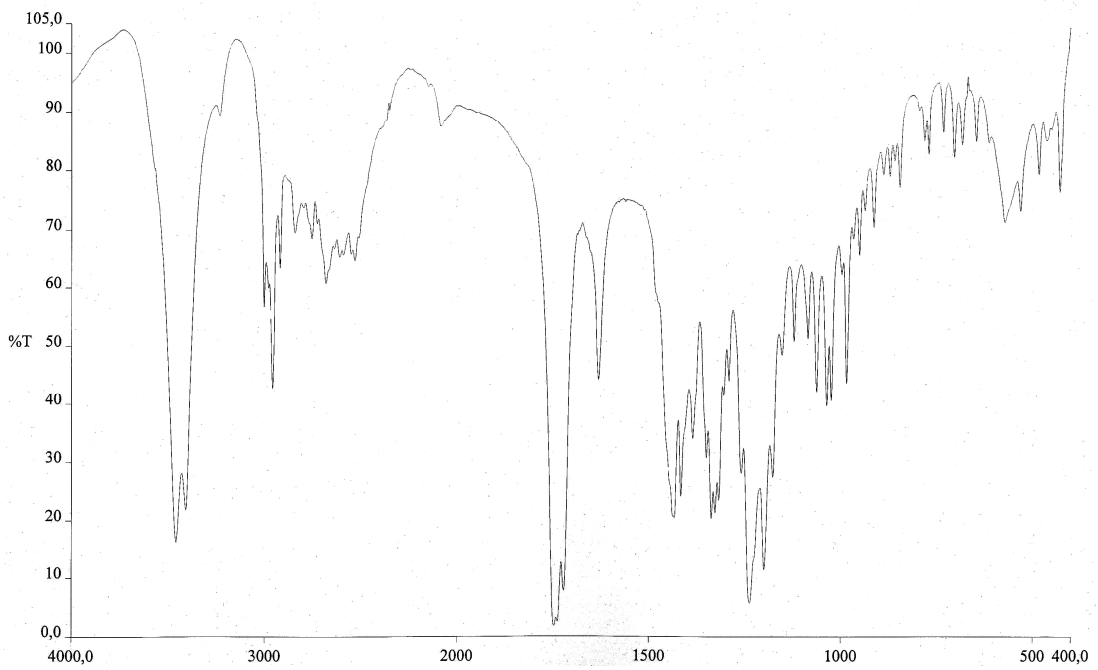


Figura 3

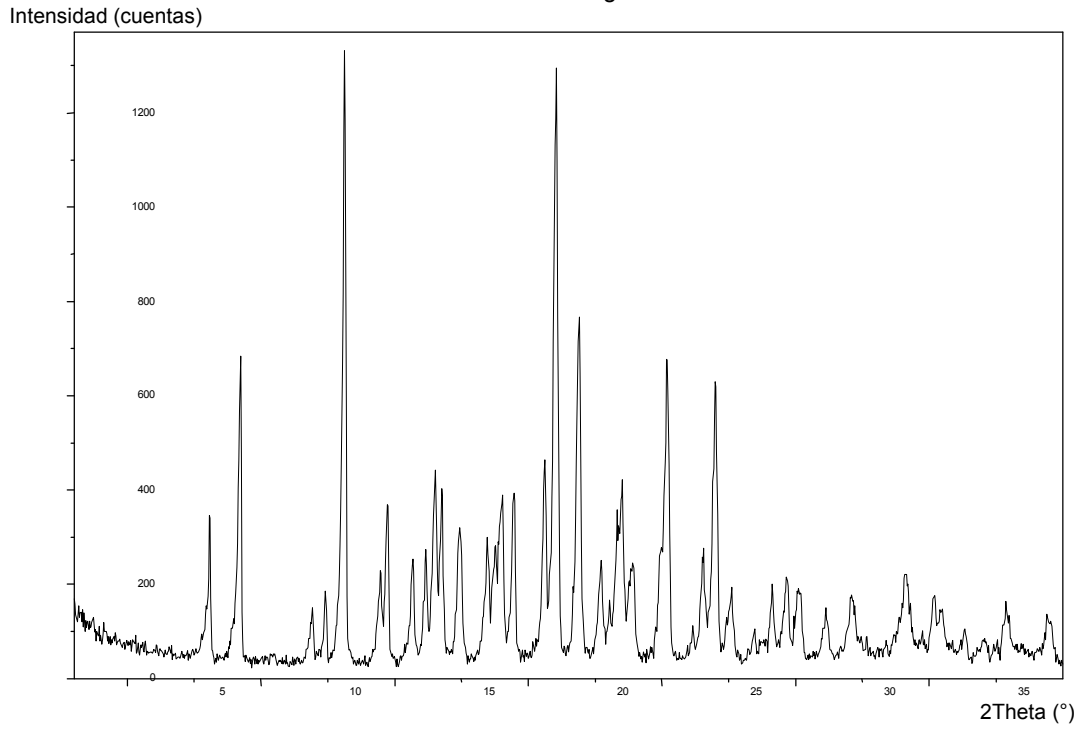


Figura 4

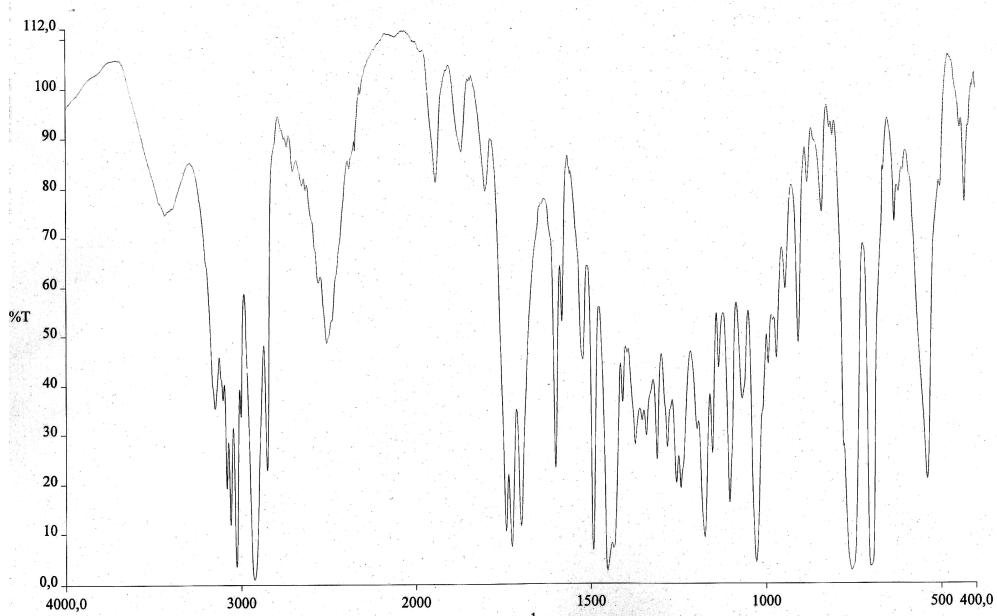




Figura 5

